

# Wpływ leczenia chinaprilem na sztywność tętnic, lepkość krwi i siły stresu ścinającego u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym

The influence of treatment with quinapril on arterial stiffness, blood viscosity and arterial shear stress among patients with essential hypertension

## Summary

**Background** to analyze the influence of quinapril on aortic PWV, whole blood viscosity (WBV), shear stress in the ascending aorta (AA) and in the common carotid artery (CCA), prometalloproteinase-1 (proMMP-1) and its tissue inhibitor (TIMP-1) plasma concentration in patients with essential arterial hypertension (HT).

**Material and methods** 55 patients, aged  $52.8 \pm 13.8$  yrs. with HT 1 and 2 st. were treated with quinapril 10 mg/d. If BP was above 140/90 mmHg the dose of quinapril was increased up to 40 mg/d. at 3 month visit. At baseline and then after 3 and 6 months of treatment PWV, WBV, proMMP-1 and TIMP-1 were determined. Shear stress in AA and (CCA) was calculated from WBV, internal vessel diameter and blood flow velocity (Vmax) measured ultrasonographically.

**Results** After 6 months treatment with quinapril significant decrease was observed in BP (155.6/92.0 mm Hg vs. 135.9/82.9 mm Hg,  $p < 0.001$ ), PWV (10.35 m/s vs. 9.64 ms,  $p < 0.001$ ), WBV (5.14 cP vs. 4.86 cP,  $p < 0.05$ ) and TIMP-1 (111.0 ng/ml vs. 94.1 ng/ml,  $p < 0.001$ ). In the same period increased: Vmax in AA (127.1 cm/s vs. 131.3 cm/s,  $p < 0.05$ , Vmax in CCA (69.9 cm/s vs. 78.4 cm/s,  $p < 0.05$ ), shear stress in CCA (22.2 dyne/cm<sup>2</sup> vs. 24.7 dyne/cm<sup>2</sup>,  $p < 0.05$ ). Significant positive correlation was observed between PWV and TIMP-1, and negative correlations between PWV and Vmax in AA, PWV and Vmax in CCA, as well as PWV and shear stress in CCA.

**Conclusions** Quinapril improves blood rheology and reduces arterial stiffness by inhibition of collagen metabolism. The effect on arterial stiffness seems to be secondary to increase of arterial shear stress.

**key words:** arterial hypertension, quinapril, arterial stiffness, blood viscosity, shear stress, prometalloproteinase-1, metalloproteinase-1 tissue inhibitor

*Arterial Hypertension 2008, vol. 12, no 3, pages 182–189.*

## Wstęp

W świetle aktualnych wytycznych *European Society of Hypertension–European Society of Cardiology* (ESH/ESC) [1] celem leczenia nadciśnienia jest, obok uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego, poprawa rokowania chorych. Szczególne miejsce wśród czynników warunkujących rokowanie zajmuje sztywność tętnic [1]. Wpływ poszczególnych klas leków przeciwnadciśnieniowych na sztywność tętnic jest zróżnicowany. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) odznaczają się pod tym względem szczególnie korzystnymi własnościami [2].

O pozytywnym wpływie leczenia chinaprilem na zmniejszenie sztywności tętnic u chorych z nadciśnieniem donosili Scharlt i wsp. [3]. W badaniach na zwierzętach Benetos i wsp. [4] wykazali zmniejszenie zawartości kolagenu w ścianie aorty pod wpływem leczenia chinaprilem. W badaniu własnym,

Adres do korespondencji: dr med. Marek Rajzer  
I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego CMUJ  
ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków  
tel. (012) 424–7300, faks (012) 42–473–20  
e-mail: rajzer37@interia.pl



Copyright © 2008 Via Medica, ISSN 1428–5851

monitorując zachowanie się metabolitów kolagenu w osoczu u chorych leczonych chinaprilem, autorzy wykazali związek zmniejszenia się aortalnej prędkości fali tętna ze spadkiem stężenia karboksyterminalnego propeptydu kolagenu typu pierwszego [5]. Szczególne właściwości chinaprilu w odniesieniu do zawartości kolagenu w ścianach tętnic i ich podatności wynikają najpewniej z działania poprawiającego czynność śródbłonka [6]. W badaniu BANFF wykazano, że chinapril wywiera korzystniejszy wpływ na śródbłonek naczyń niż inny inhibitor ACE — enalapril, jak też inne leki przeciwnadciśnieniowe (amlodipina i losartan), znane ze swojego korzystnego działania na śródbłonek [7]. Nie wyjaśniono poprzez jakie mediatory śródbłonek wpływa na procesy przebudowy łącznotkankowej w głębszych warstwach ściany naczynia. W jednym z własnych badań wykazano wzrost syntezy endogennego tlenu azotu u chorych z nadciśnieniem leczonych chinaprilem [8].

Niezależnie od mechanizmów i mediatorów, poprzez które śródbłonek wpływa na zmianę składu ścian tętnic i ich podatność, ostateczny efekt wzrostu sztywności tętnic zależy od zmian aktywności metaloproteinaz odpowiedzialnych za metabolizm białek strukturalnych tkanki łącznej [9–12]. Najważniejszym fizjologicznym regulatorem czynności śródbłonka tętnic jest stres ścinający. Wielkość stresu ścinającego zależy od trzech fizycznych zmiennych: prędkości przepływu krwi, jej lepkości i średnicy naczynia. Lepkość krwi nie jest wielkością stałą, lecz również zależy od prędkości przepływu krwi w naczyniu. Stwierdzono wyraźną dodatnią korelację ciśnienia tętniczego z lepkością krwi [13], jak i wyższe wartości lepkości krwi u chorych z nadciśnieniem tętniczym [14–15]. Różne klasy leków przeciwnadciśnieniowych wpływają na obniżenie lepkości krwi [16–18]. Wśród inhibitorów ACE najlepiej udokumentowany jest wpływ lisinoprilu [19]. Stres ścinający zależy jednak od lepkości krwi wprost proporcjonalnie, a efektami jego wzrostu w eksperymentach na zwierzętach są zarówno obniżanie oporu naczyniowego i ciśnienia tętniczego, jak i korzystne zmiany strukturalne tętnic prowadzące do wzrostu ich podatności [20].

### Cel badania

Celem badania była ocena wpływu chinaprilu na sztywność tętnic, lepkość krwi, siły stresu ścinającego w aorcie wstępującej i tętnicy szyjnej wspólnej oraz stężenia prometaloproteinazy-1 (proMMP-1) i jej tkankowego inhibitora (TIMP-1), odpowiedzialnych za metabolizm tkanki łącznej ściany tętnic, u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym.

## Material i metody

Do badania włączono 83 pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, 1 lub 2 stopnia [1], uprzednio nieleczonych z powodu nadciśnienia lub po co najmniej dwutygodniowym okresie odstawienia leku z powodu nieskutecznej monoterapii. Z badania wykluczono pacjentów ze stwierdzoną nietolerancją inhibitorów ACE, a także pacjentów z chorobą wieńcową, niewydolnością serca, nerek lub z zaawansowanymi chorobami przewlekłymi, których przebieg lub leczenie mogłoby wpłynąć na efekty planowanej terapii. Badanie uzyskało zgodę lokalnej komisji bioetycznej, a wszyscy pacjenci wyrazili świadomą zgodę na udział.

Na wizycie wyjściowej, po 1, 3 i 6 miesiącach leczenia mierzono aparatem Omron MI6 ciśnienie tętnicze (3 pomiary w pozycji siedzącej w warunkach standardowych po 10-minutowym odpoczynku). W dalszej analizie uwzględniano średnią z 3 pomiarów.

U wszystkich pacjentów rozpoczynano leczenie od dawki chinaprilu  $2 \times 5$  mg/dobę, zwiększając ją, w razie braku kontroli ciśnienia w czasie kolejnych wizyt, do  $2 \times 10$  mg/dobę w 1. miesiącu, a następnie  $2 \times 20$  mg/dobę w 3. miesiącu. W pracy analizowano wyniki 55 pacjentów, którzy w 6. miesiącu uzyskali kontrolę ciśnienia tętniczego ( $<140/90$  mm Hg). Pozostałych 28 chorych wymagało terapii skojarzonej i nie zostali oni uwzględnieni w prezentowanej analizie.

Wyjściowo, po 3 i 6 miesiącach przeprowadzono ponadto:

- badanie szyjno-udowej prędkości fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*) za pomocą urządzenia Complior® (Colson, Garges les Genosse, Francja);

- ocenę hematokrytu metodą ultrawiwowania w wirówce kapilarnej;

- badanie lepkości krwi (pobranej z żyły odłokciowej na EDTA) za pomocą lepkościomierza Brookfield DV III+pro firmy Brookfield Engineerig Labs. Inc., (Middleboro, MA, Stany Zjednoczone), przy prędkości ścinania  $100 \text{ s}^{-1}$  oraz lepkości osocza w zakresie prędkości ścinania  $100\text{--}600 \text{ s}^{-1}$ , w temperaturze  $37^\circ\text{C}$ ;

- badanie ultrasonograficzne z pomiarem szerokości aorty wstępującej oraz prędkości przepływu krwi (maksymalna, średnia i pole powierzchni pod krzywą przepływu [VTI, *velocity time integral*]) aparatem Vivid 7®, VingMed (GE-Healthcare Chicago IL, Stany Zjednoczone) głowicą harmoniczną 1,7–3,4 MHz. Prędkość przepływu rejestrowana była za pomocą bramki doplera pulsacyjnego zredukowanej do najmniejszego rozmiaru (3 mm) i pozycjo-

nowanej centralnie w świetle aorty wstępującej (3 cm > opuszki). Kąt między kierunkiem wiązki badającej a osią długą naczynia nie przekraczał 25°;

— badanie USG tętnic szyjnych z pomiarem grubości kompleksu *intima-media* (IMT, *intima-media thickness*) w tętnicy szyjnej wspólnej (2 cm < opuszki) oraz z pomiarem szerokości tętnicy szyjnej wspólnej głowicą liniową 7,5 MHz. W wyżej wymienionym punkcie zmierzono również prędkości przepływu krwi (maksymalna, średnia i VTI). Prędkość przepływu krwi w tętnicy szyjnej wspólnej rejestrowana była w centralnym punkcie naczynia za pomocą bramki doplera pulsacyjnego zredukowanej do minimum (1 mm), przy kącie pomiędzy długą osią naczynia a kierunkiem wiązki badającej utrzymywanym między 45°–60°. Pomiary prędkości przepływu i średnicy naczynia były wykorzystywane do wyliczenia wartości stresu ścinającego. W aorcie wstępującej i w tętnicy szyjnej wspólnej na podstawie zmierzonych wartości lepkości krwi ( $\eta$ ), wymiaru wewnętrznego naczynia (ID) oraz prędkości przepływu krwi ( $V$ ) wyliczono wartości stresu ścinającego ( $\tau$ ) metodą zaproponowaną przez Irace i wsp. [21] z poniższego wzoru:

$$(\tau = 4 \times V \times \eta / ID);$$

— oznaczenie osoczowego stężenia prometaloproteiny-1 (proMMP-1) i tkankowego inhibitora metaloproteiny-1 (TIMP-1) metodą immunoenzymatyczną z użyciem odczynników firmy Quantikine®, R&D Systems Inc. (Minneapolis, MN, Stany Zjednoczone).

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu Statistica 7.1 StatSoft, używając testów ANOVA dla powtarzanych pomiarów. W analizach *post-hoc* stosowano test Scheffego. Wszystkie badane zmienne spełniały warunek sferyczności. Wykonano również analizę korelacji Pearsona. Za istotne statystycznie przyjęto  $p < 0,05$ .

## Wyniki

Charakterystykę kliniczną badanej grupy przedstawiono w tabeli I. W wyniku leczenia chinaprilem ciśnienie skurczowe i rozkurczowe obniżyło się. Efekt obniżenia się ciśnienia tętniczego był istotny po 3 miesiącach, a analizy *post-hoc* wykazały jego dalsze obniżanie się po 6 miesiącach (tab. II i ryc. 1). Średnia dobową dawkę chinaprilu, przy której uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego wynosiła  $28,4 \pm 5,3$  mg/dobę. Po 6 miesiącach obserwowano istotny spadek szyjno-udowej (aortalnej) PWV (tab. II i ryc. 1). Obniżenie się lepkości krwi obserwowane było po 3 miesiącach leczenia i utrzymało się na tym samym poziomie po 6 miesiącach (tab. II i ryc. 2). Hematokryt był

**Tabela I.** Charakterystyka kliniczna badanej grupy (n = 55)

**Table I.** Study group characteristic (n = 55)

Zmienna	Średnia	SD
Wiek (lata)	52,8	13,5
Czas trwania nadciśnienia tętniczego (lata)	5,4	2,6
Wzrost [cm]	169,2	9,2
Waga [kg]	79,2	15,3
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	27,7	3,1
SBP [mm Hg]	155,6	18,6
DBP [mm Hg]	92,0	11,5
IMT <sub>b/d</sub> [mm]	0,64	0,17
PWV [m/s]	10,35	1,9
Hematokryt (%)	43,2	4,3
Lepkość krwi przy prędkości ścinania 100 s <sup>-1</sup> (cP)	5,14	0,7
Lepkość osocza przy prędkości ścinania 100–600 s <sup>-1</sup> (cP)	1,4	0,18
proMMP-1 [ng/ml]	6,56	6,01
TIMP-1 [ng/ml]	110,12	31,02
Ao. wst. wymiar skurczowy [cm]	3,35	0,437
Vmax. Ao. wst. [cm/s]	122,9	21,5
Vmax t. szyjna wspólna [cm/s]	70,3	15,8
Stres ścinający Ao. wst. dla Vmax [dyna/cm <sup>2</sup> ]	7,67	2,02
Stres ścinający t. szyjna wspólna dla Vmax [dyna/cm <sup>2</sup> ]	22,3	6,3

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała, IMT<sub>b/d</sub> — średnia grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej na ścianie bliższej i dalszej tętnicy szyjnej wspólnej; proMMP-1 — stężenie osoczowe prometaloproteiny 1; TIMP-1 — osoczowe stężenie tkankowego inhibitora metaloproteiny 1; Ao. wst. wymiar skurczowy — wymiar wewnętrzny aorty wstępującej w skurczu; Vmax Ao. wst. — maksymalna prędkość przepływu krwi w aorcie wstępującej; Vmax. t. szyjna wspólna — maksymalna prędkość przepływu w tętnicy szyjnej wspólnej; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze

niższy po 3 miesiącach leczenia niż wyjściowo, ale po 6 miesiącach nie różnił się w stosunku do wizyty wyjściowej (tab. II). Ponadto po 6 miesiącach obserwowano zwiększenie się maksymalnej prędkości przepływu krwi, zarówno w aorcie wstępującej, jak i w tętnicy szyjnej wspólnej (tab. II i ryc. 3).

W stosunku do wartości wyjściowych wielkość stresu ścinającego w aorcie wstępującej nie uległa istotnej zmianie. Natomiast w tętnicy szyjnej wspólnej obserwowano istotny wzrost wartości sił stresu ścinającego przy maksymalnej prędkości przepływu — Vmax (tab. II i ryc. 3). Efekt ten — podobnie jak obniżenie się PWV — obserwowany był dopiero po 6 miesiącach. Ocena stężenia osoczowego proMMP-1 dokonywana podczas kolejnych wizyt nie wykazała istotnych różnic (tab. II). Stężenie osoczowe tkankowego inhibitora metaloproteiny-1 (TIMP 1) obniżyło się istotnie po 6 miesiącach leczenia (tab. II i ryc. 2).

**Tabela II.** Efekty leczenia chinaprilem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (n = 55). Analiza ANOVA — dla powtarzalnych pomiarów i analiza *post-hoc* — Scheffe-test**Table II.** Quinapril effects in patients with arterial hypertension (n = 55). ANOVA — for repeated measurements “post hoc” analysis — Scheffe-test

Badany parametr	Wizyta			P <sub>ANOVA</sub>
	Wyjściowa	Po 3 miesiącach	Po 6 miesiącach	
SBP [mm Hg]	155,6	141,8*	135,9#†	< 0,0001
DBP [mm Hg]	92,0	86,6*	82,9#†	< 0,0001
Częstość akcji serca [min <sup>-1</sup> ]	67,3	68,9	64,9	NS
PWV [m/s]	10,35	9,93	9,64†	< 0,0001
Hematokryt (%)	43,2	42,4*	42,9	< 0,05
Lepkość krwi przy prędkości ścinania 100 s <sup>-1</sup> (cP)	5,14	4,91*	4,86†	< 0,01
Lepkość osocza — średnia przy prędkości ścinania 100–600 s <sup>-1</sup> (cP)	1,38	1,36	1,34	NS
IMT <sub>b/a</sub> [mm]	0,64	0,62	0,73	NS
V <sub>max</sub> Ao. wst. [cm/s]	127,1	135,7*	131,3	< 0,05
V <sub>sr</sub> Ao. wst. [m/s]	50,1	49,9	45,4	NS
VTI Ao. wst. [cm]	38,7	36,7	35,6†	< 0,05
V <sub>max</sub> t. szyjna wspólna [cm/s]	69,9	74,7	78,4†	< 0,05
V <sub>sr</sub> t. szyjna [m/s]	31,9	33,3	32,7	NS
VTI t. szyjna [m/s]	31,9	33,4	32,3	NS
SS. Ao. wst. [dyna/cm <sup>2</sup> ]	7,72	8,06	8,04	NS
SS. t. szyjna [dyna/cm <sup>2</sup> ]	22,2	22,9	24,7†	< 0,05
ProMMP-1 [ng/ml]	6,67	6,33	6,28	NS
TIMP-1 [ng/ml]	111,0	104,7#	94,1†	< 0,0001

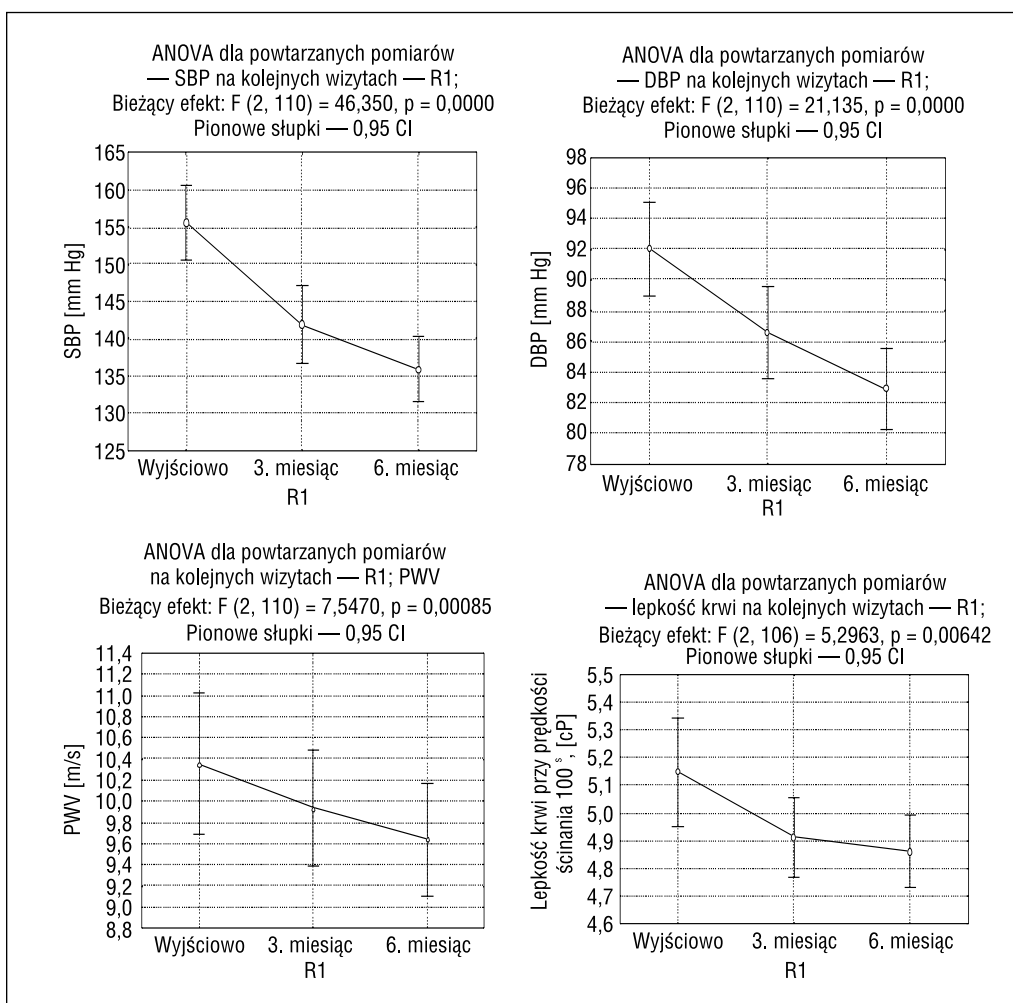
\*p < 0,05 dla różnicy pomiędzy wizytą 1 i 2; #p < 0,05 dla różnicy pomiędzy wizytą 2 i 3; †p < 0,05 dla różnicy pomiędzy wizytą 1 i 3; PWV — szyjno-udowa prędkość fali tętna; cP — centy Poise — jednostka lepkości; V<sub>sr</sub> Ao. wst. — prędkość średnia przepływu w aortalnej wstępującej; VTI (*velocity time integral*) Ao. wst. — pole pod krzywą przepływu w aortalnej wstępującej; V<sub>sr</sub> t. szyjna — prędkość średnia przepływu w tętnicy szyjnej wspólnej; VTI (*velocity time integral*) t. szyjna — w tętnicy szyjnej wspólnej; SS. Ao. wst. — stres ścinający w aortalnej wstępującej; SS t. szyjna — stres ścinający w tętnicy szyjnej wspólnej; objaśnienia pozostałych skrótów pod tabelą I

Przeprowadzona analiza korelacji wykazała, że w badanej grupie szyjno-udowa PWV pozytywnie korelowała z: wiekiem  $r = 0,63$  ( $p < 0,05$ ), IMT  $r = 0,66$  ( $p < 0,05$ ), szerokością aorty wstępującej  $r = 0,33$  ( $p < 0,05$ ), wysokością ciśnienia skurczowego  $r = 0,44$  ( $p < 0,05$ ) i stężeniem osoczym TIMP-1  $r = 0,63$  ( $p < 0,05$ ), a negatywnie z prędkością przepływu krwi w aortalnej wstępującej  $r = -0,65$  ( $p < 0,05$ ) i stresem ścinającym w tętnicy szyjnej wspólnej  $r = -0,46$  ( $p < 0,05$ ).

## Dyskusja

Wyniki badania potwierdzają wcześniejsze obserwacje dotyczące łączenia przez chinapril własności przeciwnadciśnieniowych ze zdolnością do obniżania sztywności dużych tętnic (PWV). Ponad-

to wskazują, że efekt ten związany jest z wpływem na metabolizm kolagenu w ścianie naczyniowej (obniżenie stężenia tkankowego inhibitora metaloproteiny-1). Związek stężenia TIMP-1 z szyjno-udową PWV i IMT w tętnicy szyjnej wspólnej opisany został przez Zureik i wsp. u pacjentów z chorobą wieńcową [12]. W badaniu własnym nie obserwowano natomiast spadku stężenia proMMP-1, ani korelacji stężenia proMMP-1 z PWV. Wcześniej o pozytywnej korelacji MMP-1 z szyjno-udową PWV u chorych z nadciśnieniem tętniczym donosili na przykład McNulty i wsp. [9]. Badane przez cytowanych autorów stężenie aktywnej postaci MMP-1 mówi o aktualnym przebiegu reakcji enzymatycznej i raczej nie powinno być stosowane do oceny przewlekłego wpływu leczenia na sztywność tętnic. Odzwierciedlająca całkowity potencjał do przeprowadzenia kolagenolizy pro MMP-1 jest



**Rycina 1.** Analiza wariancji dla powtarzanych pomiarów na kolejnych trzech wizytach: wyjściowej, po 3 miesiącach i po 6 miesiącach leczenia chinaprilem. Na kolejnych czterech sektorach ryciny: zachowanie się ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP), rozkurczowego (DBP), szyjno-udowej prędkości fali tętna (PWV) i lepkości krwi przy prędkości ścinania 100 s<sup>-1</sup>

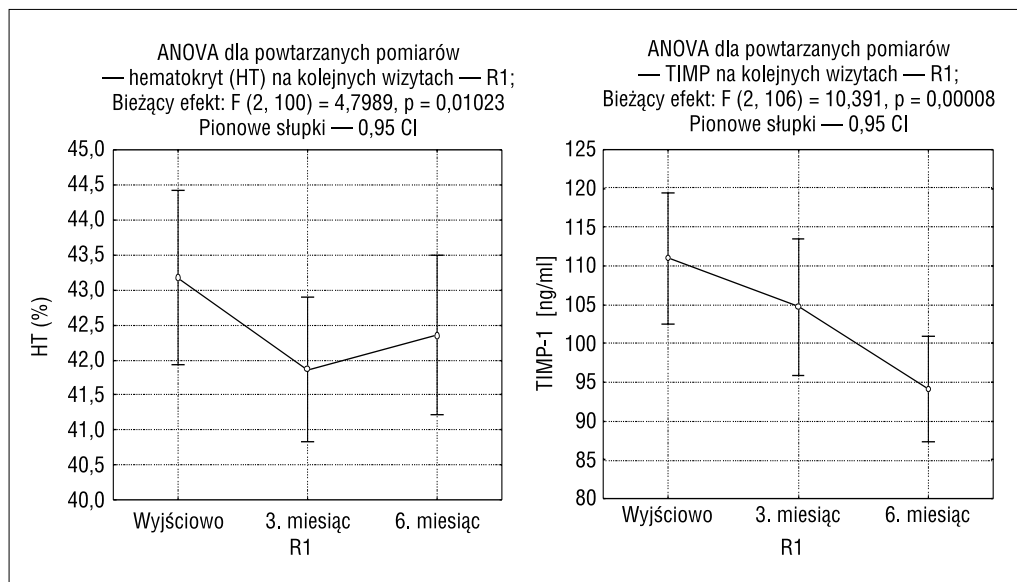
**Figure 1.** ANOVA for repeated measurements on sequential 3 visits: at start, after 3 months and after 6 months of treatment by quinapril. On the four parts of figure: A — change in systolic blood pressure (SBP); B — change in diastolic blood pressure (DBP); C — change in carotid femoral pulse wave velocity (PWV); D — change in blood pressure at sheare rate 100/s<sup>-1</sup>

pod tym względem zdecydowanie bardziej wiarygodnym wskaźnikiem.

Upřednio wykazano przewagę chinaprilu nad amlodipiną i losartanem w obniżaniu sztywności dużych tętnic (PWV), przy podobnym efekcie hipotensyjnym wszystkich trzech leków [5]. Wspomniana praca wskazywała ponadto na związek zmniejszenia się sztywności tętnic pod wpływem leczenia inhibitorem ACE z metabolizmem kolagenu (spadkiem stężenia osocznego karboksyterminalnego prokolagenu typu 1). W kolejnych latach liczne prace poświęcone badaniu sztywności tętnic wskazywały na wartość monitorowania metabolizmu kolagenu poprzez oznaczanie stężeń metaloproteinaz macierzy

tkanki łącznej, zwłaszcza MMP-1, MMP-2, MMP-9, TIMP-1 [9–12].

Stwierdzany w prezentowanym badaniu wpływ leczenia chinaprilem na zmniejszanie się lepkości krwi jest niewątpliwie korzystny. Podwyższona lepkość krwi stanowi stały element charakterystyki reologicznej chorych z nadciśnieniem tętniczym, lepkość krwi rośnie wraz ze wzrostem wartości ciśnienia, jest czynnikiem predykcyjnym rozwoju powikłań i zwiększa śmiertelność [15, 22–24]. Obniżenia lepkości krwi podczas leczenia chinaprilem w niniejszym badaniu nie można wiązać wyłącznie ze spadkiem hematokrytu, gdyż spadek lepkości krwi obserwowany był zarówno po 3, jak i 6 miesiącach leczenia, podczas gdy istotne obniżenie się hematokrytu wy-



**Rycina 2.** Analiza wariancji dla powtarzanych pomiarów na kolejnych trzech wizytach: wyjściowej, po 3 miesiącach i po 6 miesiącach leczenia chinaprilem. Na kolejnych dwóch sektorach ryciny: zachowanie się hematokrytu (HT) i stężenia osoczowego tkankowego inhibitora metaloproteinazy 1 (TIMP-1)

**Figure 2.** ANOVA for repeated measurements on sequential 3 visits: at start, after 3 months and after 6 months of treatment by quinapril. In figure sector 1 change in hematocrite (Ht), in sector 2 change in tissue matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) serum concentration

stało tylko we wczesnej fazie leczenia (3 miesiąc) i nie było już obserwowane po 6 miesiącach leczenia.

Obniżenie się sił stresu ścinającego niekorzystnie odbija się na czynności śródbłonna ściany naczyń krwionośnych [25–26]. Wykazano związek obniżonych ( $< 18 \text{ dyna/cm}^2$ ) wartości sił stresu ścinającego w tętnicy szyjnej ze zwiększoną IMT i stopniem zaawansowania miażdżycy [21]. W badaniu Scuteri i wsp. [27] charakterystyka jednej z nieprawidłowych form fenotypu geometrii tętnicy szyjnej (typ G3 — „przerost”) związana była nie tylko z podwyższonym ciśnieniem tętniczym i podwyższoną aortalną PWV, ale również z obniżonym stresem ścinającym w tętnicy szyjnej. W eksperymentalnym badaniu na zwierzętach obniżenie sił stresu ścinającego w przebiegu starzenia się skutkowało obniżeniem syntezy endogennego tlenu azotu i wzrostem sztywności aorty mierzonej wzrostem PWV [20]. Autorzy w opisywanym badaniu analizowali wielkość sił stresu ścinającego w aorcie i tętnicy szyjnej wspólnej. Średnia wielkość sił stresu ścinającego w aorcie wstępującej (ok.  $8 \text{ dyna/cm}^2$ ) była niższa niż w tętnicy szyjnej (ok.  $22 \text{ dyna/cm}^2$ ). Czynnikiem decydującym o tej różnicy była niewątpliwie większa średnica aorty. Leczenie chinaprilem nie zwiększyło sił stresu ścinającego w aorcie, pomimo zwiększania się maksymalnej prędkości lokalnego przepływu krwi, niemniej obserwowano korzystną tendencję wzrostu stresu

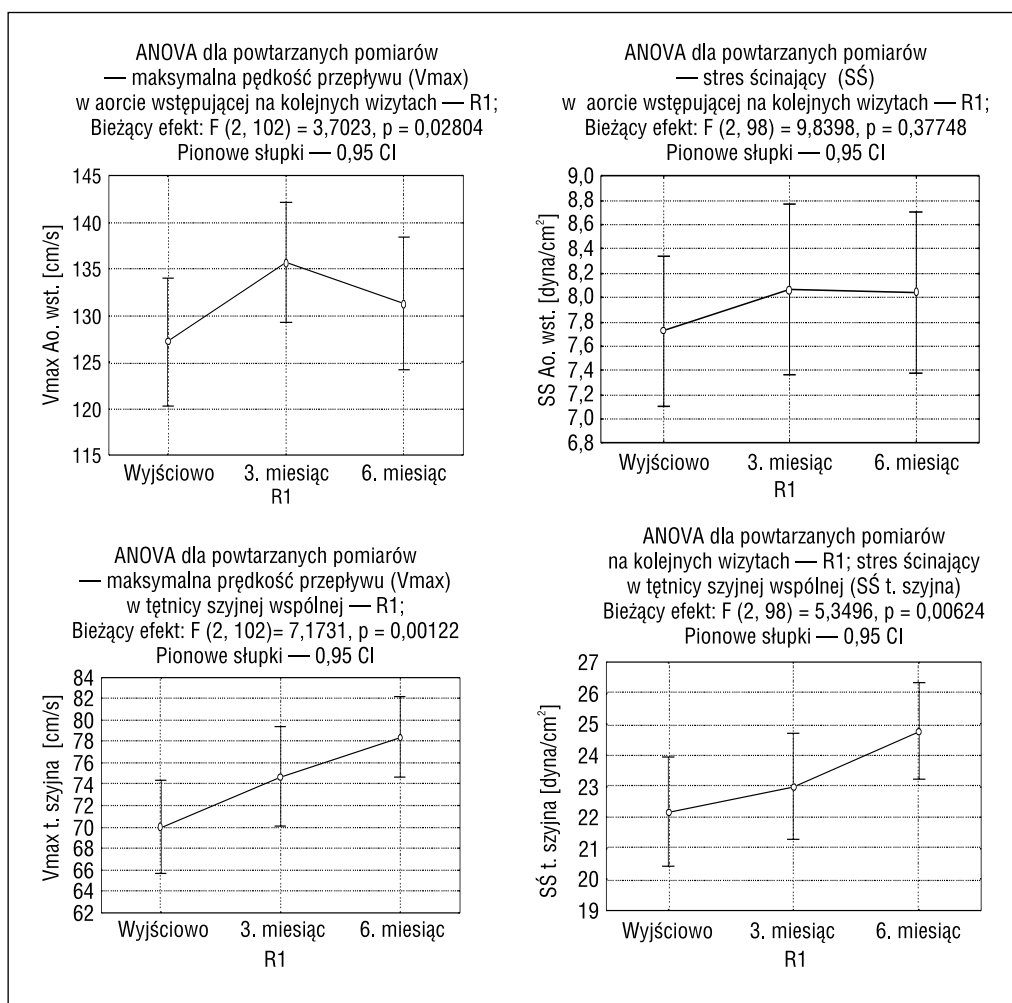
ścinającego w aorcie. Z drugiej strony wzrost wartości sił stresu ścinającego w tętnicy szyjnej wspólnej pod wpływem leczenia chinaprilem po 6 miesiącach był istotny. Zwiększenie się sił stresu ścinającego w tętnicy szyjnej wspólnej, mimo obserwowanego jednocześnie spadku lepkości krwi, wynikało najpewniej z większego wzrostu maksymalnej prędkości przepływu krwi niż w aorcie.

O wpływie sił związanych z przepływem krwi na zmniejszenie sztywności tętnic świadczy negatywna korelacja stresu ścinającego w tętnicy szyjnej z PWV. Efekty hemodynamiczne działania chinaprilu należy zatem uzupełnić o zwiększanie sił stresu ścinającego (poprzez zwiększenie maksymalnej prędkości przepływu krwi) w niektórych dużych tętnicach. Działania te prawdopodobnie wynikają ze spadku oporu systemowego i poprawy czynności śródbłonna.

## Wnioski

1. Chinapril poza efektem przeciwnadciśnieniowym poprawia własności reologiczne krwi i zmniejsza sztywność tętnic przez hamowanie metabolizmu kolagenu.

2. Korzystny wpływ leku na sztywność tętnic wynika ze zwiększania sił stresu ścinającego w dużych tętnicach.



**Rycina 3.** Analiza wariancji dla powtarzanych pomiarów na kolejnych trzech wizytach: wyjściowej, po 3 miesiącach i po 6 miesiącach leczenia chinaprillem. Na kolejnych czterech sektorach ryciny: zachowanie się maksymalnej prędkości przepływu krwi w aortalii wstępującej (Vmax Ao. wst.), stresu ścinającego w aortalii wstępującej (SS Ao. wst.), maksymalnej prędkości przepływu w tętnicy szyjnej wspólnej (Vmax t. szyjna) i stresu ścinającego w tętnicy szyjnej wspólnej (SS t. szyjna)

**Figure 3.** ANOVA for repeated measurements on sequential 3 visits: at baseline, after 3 month and after 6 months of treatment with quinapril. Four parts of show respectively: changes in maximum blood flow velocity in the ascending aorta, shear stress in the ascending aorta, maximum blood flow velocity in the common carotid artery and shear stress in the common carotid artery

## Streszczenie

**Wstęp** Celem pracy była ocena wpływu chinaprilu na szyjno-udową prędkość fali tętna (PWV), lepkość krwi (WBV), stres ścinający w aortalii wstępującej i tętnicy szyjnej wspólnej oraz stężenie w osoczu pro-metaloproteinazy-1 (proMMP-1) i jej inhibitora (TIMP-1) u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym (NT).

**Materiał i metody** U 55 chorych w wieku  $52,8 \pm 13,8$  roku, z 1 lub 2 stopniem NT stosowano chinapril w dawce początkowej 10 mg/d. Następnie w razie braku kontroli ciśnienia ( $> 140/90$  mm Hg) zwiększano ją na kolejnych wizytach, maksymalnie do 40 mg/d. w 3. miesiącu. Wyjściowo, po 3 i 6 mie-

siącach mierzono PWV, WBV, oznaczono proMMP-1 i TIMP-1. Wartość stresu ścinającego w aortalii wstępującej i w tętnicy szyjnej wspólnej wyliczono z WBV, wymiaru wewnętrznego naczynia oraz prędkości przepływu krwi w badaniu USG tętnic.

**Wyniki** Po 6 miesiącach stosowania chinaprilu ciśnienie tętnicze obniżyło się z  $155,6/92,0$  do  $135,9/82,9$  mm Hg,  $p < 0,001$ , a PWV z  $10,35$  m/s do  $9,64$  ms,  $p < 0,001$ , WBV z  $5,14$  cP do  $4,86$  cP,  $p < 0,05$  i TIMP-1 z  $111,0$  ng/ml do  $94,1$  ng/ml,  $p < 0,001$ . Natomiast zwiększyły się: prędkość maksymalna przepływu krwi (Vmax) w aortalii wstępującej z  $127,1$  cm/s do  $131,3$  cm/s,  $p < 0,05$  i w tętnicy szyjnej wspólnej z  $69,9$  cm/s do  $78,4$  cm/s,  $p < 0,05$  i stres

ściągający w tętnicy szyjnej z 22,2 dyna/cm<sup>2</sup> do 24,7 dyna/cm<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ . Wartość PWV dodatnio korelowała z TIMP-1, a ujemnie z Vmax w aorcie i tętnicy szyjnej oraz stresem ścinającym w tętnicy szyjnej.

**Wnioski** Chinapril u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym poprawia własności reologiczne krwi i zmniejsza sztywność tętnic, przez hamowanie metabolizmu kolagenu. Korzystny wpływ leku na sztywność tętnic wynika ze zwiększania sił stresu ściągającego w tętnicach.

**słowa kluczowe:** nadciśnienie tętnicze, chinapril, sztywność tętnic, lepkość krwi, stres ścinający, prometaloproteinaza-1, tkankowy inhibitor metaloproteinazy-1

*Nadciśnienie Tętnicze 2008, tom 12, nr 2, strony 182–189.*

## Piśmiennictwo

1. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
2. Asmar R. (red.). Arterial stiffness and pulse wave velocity. Clinical applications. Editions Scientifiques et Medicales. Elsevier SAS. 1999; 143–159.
3. Scharlt M., Bokscho WG., Dreyse S. Remodeling of myocardium and arteries by chronic angiotensin enzyme inhibition in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 1994; 12 (supl. 4): 37–42.
4. Benetos A., Levy B.I., Lacolley P. i wsp. Role of angiotensin II and bradykinin on aortic collagen following converting enzyme inhibition in spontaneously hypertensive rats. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 3196–3201.
5. Rajzer M., Kłoczek M., Kawecka-Jaszcz K. Effect of amlodipine, quinapril and losartan on pulse wave velocity and plasma collagen markers in patients with mild to moderate arterial hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 439–444.
6. Mancini G.B., Henry G.C., Macaya C. i wsp. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) study. *Circulation* 1996; 94: 258–265.
7. Anderson T.J., Elstein E., Haber H. i wsp. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF Study). *JACC* 2000; 35: 60–66.
8. Malczewska-Malec M., Rajzer M., Zdzienicka A. i wsp. The improvement of endothelial function after quinapril and L-arginine therapy. *Monduzzi Editore* 2002; 707–345: 285–290.
9. McNulty M., Mahmud A., Spiers P. i wsp. Collagen type-I degradation is related to arterial stiffness in hypertensive and normotensive subjects. *J. Hum. Hypertens.* 2006; 20: 867–873.
10. Ishikawa J., Kario K., Matsui Y. i wsp. Collagen metabolism in extracellular matrix may be involved in arterial stiffness in older hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Hypertens. Res.* 2005; 28: 995–1001.
11. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Dima I. i wsp. Negative association between serum levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 and aortic stiffness in healthy adults. *Int. J. Cardiol.* 2007; 122: 232–238.
12. Zureik M., Beaudoux J.L., Courbon D. i wsp. Serum tissue inhibitors of metalloproteinase-1 (TIMP-1) and carotid atherosclerosis and aortic arterial stiffness. *J. Hypertens.* 2005; 23: 2263–2268.
13. Çinar Y., Demir G., Pac M. i wsp. Effect of hematocrit on blood pressure via hyperviscosity. *Am. J. Hypertens.* 1999; 12: 739–743.
14. Letcher R.L., Chien S., Pickering T.G. i wsp. Elevated blood viscosity in patients with borderline essential hypertension. *Hypertension* 1983; 5: 757–762.
15. Devereux R.B., Case D.B., Alderman M.H. i wsp. Possible role of increased blood viscosity in the hemodynamics of systolic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2000; 85: 1265–1268.
16. Tomoko G., Toshio I., Fumiaki I. Beneficial effect of  $\alpha$ -blocker on hemorheology in patients with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10: 886–892.
17. Turchetti V., Bellini M.A., Boschi L. i wsp. Hemorheological and endothelial-dependent alterations in heart failure after ACE inhibitor, calcium antagonist and beta blocker. *Clin. Hemorheolog. Microcirc.* 2002; 27: 209–218.
18. Giugliano D., Marfella R., Acamphora R. i wsp. Effects of perindopril and carvedilol on endothelium-dependent vascular functions in patients with diabetes and hypertension. *Diab. Care* 1998; 21: 631–636.
19. Zannad F., Bray-Desbosc L., el Ghawi R. i wsp. Effects of lisinopril and hydrochlorothiazide on platelet function and blood rheology in essential hypertension: a randomly allocated double-blind study. *J. Hypertens.* 1993; 11: 559–564.
20. Soucy K.G., Ryoo S., Benjo A. i wsp. Impaired shear stress-induced nitric oxide production through decreased NOS phosphorylation contributes to age-related vascular stiffness. *J. Appl. Physiol.* 2006; 101: 1751–1759.
21. Irace C., Cortese C., Fiaschi E. i wsp. Wall shear stress is associated with intima-media thickness and carotid atherosclerosis in subjects at low coronary heart disease risk. *Stroke* 2004; 35: 464–468.
22. Bertinieri G., Parati G., Ulian L. i wsp. Hemodilution reduces clinic and ambulatory blood pressure in polycythemic patients. *Hypertension* 1998; 31: 848–853.
23. Woodward M., Rumley A., Tunstall-Pedoe H. i wsp. Does sticky blood predict a sticky end? Associations of blood viscosity, haematocrit and fibrinogen with mortality in the West of Scotland. *Br. J. Haematol.* 2003; 122: 645–650.
24. Rajzer M., Palka I., Kawecka-Jaszcz K. Znaczenie zjawiska lepkości krwi w patogenezie nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2007; 11: 1–11.
25. Pyke K.E., Tschakovsky M.E. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications from the assessment of endothelial function. *J. Physiol.* 2005; 568: 357–369.
26. Reneman R.S., Arts T., Hoeks A.P.G. Wall shear stress-an important determinant of endothelial cell function and structure in the arterial system in vivo. *J. Vasc. Res.* 2006; 43: 251–269.
27. Scuteri A., Chen C.H., Yin F.C.P. i wsp. Functional correlates of central arterial geometric phenotypes. *Hypertension* 2001; 38: 1471–1475.